

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 540 • W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

18 JUL 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0308780

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

18 JUL 2003

Vos références pour ce dossier

(facultatif) 18886-Starlac

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

LES LABORATOIRES SERVIER
Direction Brevets
12, Place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale
ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSE ANTITHROMBOTIQUE

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

LES LABORATOIRES SERVIER

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

12, Place de La Défense

92415 COURBEVOIE Cedex

FRANCE

Nationalité

FRANCAISE

N° de téléphone (facultatif)

01.55.72.60.00

N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

18 JUIL 2003

LIEU

76 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0308780

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT
Prénom		Sylvie
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	12, Place de La Défense
	Code postal et ville	92 14 11 15 COURBEVOIE Cedex
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13
Adresse électronique (facultatif)		
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG <input type="text"/>
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

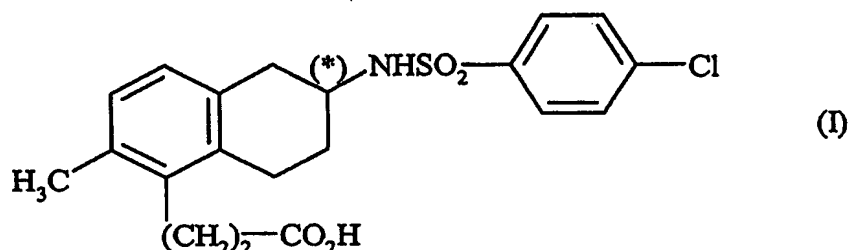
VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

M. ROCHET

JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur E. brevets

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale ou buccale d'un composé antithrombotique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce composé antithrombotique, ci-après dénommé composé A, décrit dans le brevet EP 648741 est le composé de formule (I) :



Le composé A peut être administré par voie orale sous forme de comprimés à avaler avec un demi-verre d'eau.

Les doses du composé A utilisées par voie orale ou parentérale pour obtenir l'effet thérapeutique vont généralement de 10 mg à 30 mg par prise, une à plusieurs fois par jour, sous la forme de comprimé à libération immédiate.

De nombreuses personnes ont des difficultés pour avaler les comprimés conventionnels souvent de taille non négligeable. Les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge) sont souvent à l'origine d'un mauvais respect des posologies, voire d'un arrêt du traitement.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme comprimé à avaler mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La composition pharmaceutique orodispersible du composé A présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif. Elle permet de

- 2 -

plus grâce à une désagréation rapide de limiter les variabilités d'absorption qui peuvent être causées par différents facteurs.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrége très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon® CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLATAB® (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL® (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagréation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la

plus grâce à une désagrégation rapide de limiter les variabilités d'absorption qui peuvent être causées par différents facteurs.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrège très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon[®] CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB[®] (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL[®] (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible du composé A éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la

désagréation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation du composé A simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables caractérisée en ce qu'elle contient :

- le composé A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

Le composé A possède préférentiellement la configuration absolue (R).

De manière préférentielle, le composé A se présente sous forme de sel de sodium.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement, et pour des raisons de masquage de goût ou d'amertume, des arômes et des édulcorants, classiquement utilisés.

Pour améliorer le masquage d'amertume du composé A, celui-ci pourra éventuellement être associé à des excipients comme les cyclodextrines, ou enrobé avec des excipients par l'utilisation de technologies connues de l'Homme de l'Art comme par exemple l'enrobage en lit d'air fluidisé, l'atomisation, la coacervation, le prilling, le spray congealing.

L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles du composé A.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

5 Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

10 Les propriétés désintégrant desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

15 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

20 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive. En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que in vivo, de par le faible volume de salive, les excipients sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus
25 comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes

- 5 -

orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

5 La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagrégation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

10 Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- 15 - de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, .
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

20 Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 % et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

5 La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagrégation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

10 Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- 15 - de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, préférentiellement de 5 % à 10 %,
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

20 Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 % et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 1 :

Formulation : Comprimé terminé à 100 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	10*
Starlac®	88,25
Stéarate de magnésium	1
Silice colloïdale anhydre	0,25
Aspartam	0,25
Acesulfame K	0,25

* exprimé en composé A, forme base

EXEMPLE 2 :

Formulation : Comprimé terminé à 300 mg

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	30*
Starlac®	264,75
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	0,75
Aspartam	0,75
Acesulfame K	0,75

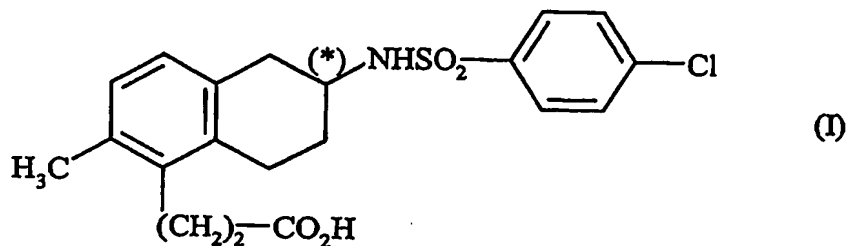
* exprimé en composé A, forme base

Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. Les duretés des comprimés des exemples 1 et 2 sont environ égales à 15 Newtons et 30 Newtons respectivement.

- 10 Afin d'évaluer le temps de désagréation en bouche, les comprimés orodispersibles du composé A décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagréation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :



caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le composé A, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un isomère optique de configuration (R).

3- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 % à 10 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un sel de sodium.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs arômes, et édulcorants.

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

5 9- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

10- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 10 et 50 Newtons.

10 11- Comprimé selon la revendication 10 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 30 Newtons.

12- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles du composé A se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute, pour une administration orale ou buccale.

15 13- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A selon la revendication 1, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique.

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

5 9- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

10- Comprimé selon la revendication 9 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 30 Newtons.

10 11- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles du composé A se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute, pour une administration orale ou buccale.

15 12- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A selon la revendication 1, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-Starlac	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0308780	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSE ANTITHROMBOTIQUE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROLLAND	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	180, rue des Alisiers	
	Code postal et ville	45160	OLIVET
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Marc	
Adresse	Rue	117, route de Marmain	
	Code postal et ville	45110	SIGLOY
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 18 juillet 2003 S. P. LE GUERINANT			